

**Beitrag zur
qualitativen und quantitativen Histologie
des Dialursäurediabetes der Albinoratte**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der

UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von

ALFONS SEEHOLZER

von Küssnacht (Schwyz)

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. med. Töndury

ZÜRICH 1953

BUCHDRUCKEREI V. KREIENBÜHL SÖHNE, KÜSSNACHT a. R.

Meinen Eltern gewidmet

Sonderdruck aus

•Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie.◊

Band 38 (1953)



Aus dem Anatomischen Institut der Universität Fribourg/Schweiz
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. FALLER).

BEITRAG ZUR QUALITATIVEN UND QUANTITATIVEN
HISTOLOGIE DES DIALURSÄUREDIAbetes
DER ALBINORATTE.

Von

ALFONS SEEHOLZER.

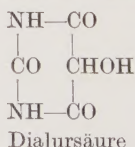
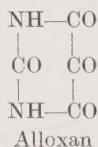
Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Oktober 1952.)

Inhalt.	Seite
I. Einleitung	356
II. Methodik und Untersuchungsgut	357
III. Die normale Cytologie der LANGERHANSschen Inseln	359
IV. Befunde bei kurzdauernden Versuchen und deren Erörterung	361
V. Befunde bei langdauernden Versuchen und deren Erörterung	367
Zusammenfassung	372
Literatur	372

I. Einleitung.

DUNN und Mitarbeitern (1943) gelang es durch Injektion von Alloxan im Tierversuch einen Diabetes zu erzeugen, der klinisch dem Diabetes mellitus des Menschen gleicht. Damit war eine Grundlage geschaffen, der ungeklärten Genese des Diabetes näherzukommen. Es lag auf der Hand, mit Stoffen, die dem Alloxan chemisch nahestehen, Versuche anzustellen, um über die Zusammenhänge von chemischer Struktur und diabetogener Wirkung Aufschluß zu bekommen. Die vorliegende Arbeit untersucht an Hand der qualitativen und quantitativen zytologischen Befunde den Einfluß von *Dialursäure* auf den Inselapparat.



Die diabetogene Wirksamkeit der Dialursäure wurde im physiologischen Versuch von LASZT (1945), BRÜCKMANN und WERTHEIMER (1945/47) sowie ROSSI FANELLI und SILIFRANDI (1946) an Ratten nachgewiesen. SAVIANO und DE FRANCISCIS (1946/47) erhielten entsprechende Ergebnisse am Hund. C. C. BAILEY, O. T. BAILEY und LEECH (1946) zeigten die diabetogene Wirkung am Kaninchen. Denselben Erfolg hatten auch GRANDE-COVIAN und DE OYA (1945), KOREF, VARGOS und TELCHI (1946). Auf der anderen Seite berichten GOLDNER und GOMORI (1944) daß sie mit Dialursäure an Hunden keine Wirkung auf die Glykämie und den

histologischen Aspekt des Pankreas erhalten hätten. Ebenfalls zu negativen Resultaten an Hunden kam ARCHIBALD (1945). LAZAROW und LEVEY (1946) spritzten Ratten große Dosen von Dialursäure ohne bemerkenswerte Veränderungen der Glykämie. Sie geben an, daß nur alte Dialursäurelösung diabetogen wirke. SAVIANO und DE FRANCISCI (1946/47) stellten an Hunden das Auftreten der Glykämie erst im Verlauf von 4, 6 oder 7 Tagen fest. Die negativen Befunde von GOLDNER und GOMORI (1944) wie auch von ARCHIBALD (1945) sind verständlich, da die Kontrollen 2, 5 und 48 Std nach der Injektion gemacht wurden. Vielleicht wäre später ein Diabetes entstanden.

BRÜCKMANN und WERTHEIMER (1945/47) prüften nebst Dialursäure auch Alloxantin, Methylalloxan und Dimethylalloxantin. Interessant ist, daß alle diese Stoffe eine Minimaldosis von 50—60 mg/100 g Körpergewicht erfordern, um diabetogen zu wirken. Eine Umwandlung innerhalb des Körpers ist bei der nahen Verwandtschaft der Stoffe wahrscheinlich. Für die diabetogene Wirkung scheint der intakte Pyridinring von entscheidender Bedeutung zu sein.

Blut, das unmittelbar nach der Injektion von Dialursäure entnommen wird, ist auffallend dunkel. Die spektroskopische Untersuchung ergibt erhöhte Werte von reduziertem Hämoglobin. Wird in vitro hämolysiertes Blut mit Dialursäure zusammengebracht, so verschwindet das Spektrum des Oxyhämoglobins fast augenblicklich. Die Dialursäure wird anscheinend rasch zu Alloxan oxydiert. Die diabetogene Wirkung erst hoher Dosen erklären wir uns dadurch, daß nur ein Teil der Dialursäure zu Alloxan oxydiert wird, während der größte Teil dank seines Reduktionsvermögens komplexe Verbindungen eingeht. Die Möglichkeit der chemischen Umwandlung in vitro wie in vivo, das histologische Bild, die auffallende Übereinstimmung der Funktionsindizes und die klinischen Erscheinungen sprechen dafür, daß es wohl die Umwandlung zu Alloxan ist, welche beim Dialursäurediabetes die entscheidende Rolle spielt.

II. Methodik und Untersuchungsgut.

Als Versuchstiere dienten 19, teils männliche, teils weibliche Albinoratten.

Die Tiere wurden mit einem Standardfutter nach Angaben von Dr. H. L. KÜNG, Robopharm A.G., Basel, ernährt.

Salzgemisch nach McCOLLUM und DAVIES	33 Teile
Trockengemüse	25 „
Kleie	165 „
Fleischmehl	175 „
Ungezuckertes Magermilchpulver . . .	350 „
Kleeheumehl	68 „
Vollmehl	1485 „

2600 Teile dieses Gemisches werden mit 7 Liter Wasser gemischt, 70 Teile weißes Fett ohne Butter zugegeben und 20 min unter ständigem Umrühren gekocht. Der Brei wird zu kleinen Fladen geformt und gebacken. Dazu erhielten die Tiere täglich frisches Wasser, trockene Maiskörner und wöchentlich 2mal frisches Gemüse (Karotten, Salat, Spinat, Kraut, Löwenzahn) sowie hartes Brot.

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir Alloxan Hoffmann-La Roche, das nach folgender Methode reduziert wurde: Zu 5 g Alloxan wurden 10 cm³ konzentrierter HCl und 5 g Zinnchlorid zugefügt und das Ganze langsam aufgeköcht. Nach einigen Minuten wurde, zuletzt mit Eis, unter ständigem Schütteln allmählich abgekühlt. Die ausfallenden Dialursäurekristalle wurden mit verdünnter HCl, Alkohol und Äther gewaschen und in destilliertem Wasser gelöst. Die von LASZT (1945) empfohlene 4% Lösung fiel beim Abkühlen kristallin aus. Wir benutzten in der Folge eine frische 2% wäßrige Lösung.

Die Injektion der Dialursäure erfolgte subkutan in folgender Anordnung:

1. Versuchsreihe.

Einmalige subkutane Injektion von 60 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht in 2% Lösung. Die Tiere wurden nach 14 Std getötet.

2. Versuchsreihe.

An 2 aufeinanderfolgenden Tagen je eine subkutane Injektion von 20 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht in 2% Lösung. Tötung der Tiere am 4. Versuchstag.

3. Versuchsreihe.

An 3 aufeinanderfolgenden Tagen je eine subkutane Injektion von 20 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht in 2% Lösung. Tötung der Tiere am 5. Versuchstag.

4. Versuchsreihe.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen je eine subkutane Injektion von 20 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht in 2% Lösung. Die Tiere wurden am 6. Tag, eines am 12. Tag getötet.

5. Versuchsreihe.

Langdauernde Versuche. Sobald kein Urinzucker mehr nachweisbar war, erhielten die Tiere eine subkutane Injektion von 20 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht in 2% Lösung, bis der Urinbefund wieder positiv wurde. Das Tier, das am längsten im Versuch stand, wurde am 152. Tag getötet.

Zur Auslösung einer Glykosurie ist eine Minimaldosis von 40 mg je 100 g Körpergewicht in wiederholten Injektionen notwendig. Eine einmalige Injektion von 60 mg zeigt keinen Effekt. Das Auftreten der Glykosurie ist von Tier zu Tier verschieden und hängt davon ab, in welchen Intervallen die Injektionen erfolgen. In den meisten Fällen erscheint die Glykosurie einen Tag nach der 2. Injektion. Bei einem Tier, das an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je eine Injektion erhalten hatte, trat die Glykosurie allerdings erst am 5. Tag auf, um dann bis zur Tötung am 12. Tag anzuhalten. Bestimmungen der Nüchternblutzuckerwerte ergaben bis zu 450 mg-%. Mit der Glykosurie trat meistens auch eine starke Polyurie auf. Es ließen sich Harnmengen bis 120 cm³ mit 9 g Zucker und Ketonurie bestimmen. Die Frage, ob wir einen Dauerdiabetes erzielen konnten, möchten wir mit ja und nein beantworten. Bei den Versuchstieren Nr. 18, 19 und 20 dürfen wir wohl von einem Dauerdiabetes sprechen, da Tier Nr. 18 und 19 während 68 Tagen in Beobachtung standen und Tier Nr. 20 am 54. Tag in komatösem Zustand getötet werden mußte. Anders verhielt sich Tier Nr. 17, das nach den ersten 5 Injektionen während etwa 3 Wochen konstant Glykosurie aufwies, um dann später trotz erneuten Injektionen bald positiv, bald negativ zu sein, und schließlich auf die in den letzten Wochen verabreichten Injektionen überhaupt nicht mehr anzusprechen. Interessant ist, daß trotz der Geburt von 10 Jungtieren am 17. Versuchstag die bestehende Glykosurie

sowohl in den Tagen vor der Geburt, wie auch in der Woche nach der Geburt keine Schwankungen zeigte. Der vom 25. Tag ab einsetzende Ausfall der Glykosurie darf nicht mit der Geburt in Zusammenhang gebracht werden. Warum sich das Tier trotz der vielen weiteren Injektionen negativ verhielt, wissen wir nicht. Ähnliche Feststellungen lassen sich auch beim Alloxandibabetes machen. Auffallend ist der histologische Befund, der zum klinischen Bild in Gegensatz steht.

Die Bauchspeicheldrüsen wurden in Bouinlösung oder 4% Formol fixiert. Bouinfixierung eignet sich für die Färbung nach MANN besser. Paraffineinbettung. Serienschritte. Um einwandfrei gefärbte Präparate zu erhalten, darf die Schnittdicke nicht über 8μ liegen. Färbung in MANNschem Methylblau-Eosinmischungs während 8—14 Std, Differenzierung in 70% Alkohol mit einem Zusatz von Orange G (auf 100 cm^3 etwa 1 Messerspitze). Fortlaufende Kontrolle der Differenzierung unter dem Mikroskop. Rasche Entwässerung. Xylol. Kanadabalsam.

HESS (1945) hat bei Gesunden und Diabetikern das zahlenmäßige Verhalten von A- zu B-Zellen untersucht. Es ist auch beim experimentell erzeugten Diabetes von Interesse, die quantitativen Verhältnisse der verschiedenen Zellelemente zu bestimmen. Zur Berechnung des mittleren Funktionsindexes stellten wir die Inseln unter dem Projektionszeichenapparat ein und zählten auf weißem Papier mittels Ankreuzen die einzelnen Zellen aus. Bei Unsicherheiten gestattete diese Methode eine Nachkontrolle unter dem Mikroskop. Die erhaltenen Werte wurden in Diagrammen (HESS 1945) eingetragen. Für jedes Tier gelangten 20 Inseln zur Auszählung. In den Diagrammen stellt die Abszisse den Funktionsindex (= numerisches Verhältnis zwischen B- und A-Zellen) dar. Die Ordinate gibt Auskunft über das prozentuale Vorkommen der verschiedenen Funktionsindizes. Die Werte von 0,1—1; 1,1—2 usw. wurden jeweils zu einem Feld zusammengefaßt und in Prozent aller ausgezählten Inseln aufgezeichnet. Die schwarze Diagrammfläche beträgt somit in allen Fällen 100%. Aus den 20 erhaltenen Werten wird der mittlere Funktionsindex (FI_m) des Versuchstieres errechnet.

III. Die normale Cytologie der LANGERHANSschen Inseln.

1900 hat SCHULZE auf die verschiedenen Zelltypen in den Inseln hingewiesen. LANE (1907) und BENSLEY (1911) gelang es, durch neue Färbemethoden eine scharfe Differenzierung zwischen A- und B-Zellen zu erzielen.

Unsere Beschreibungen basieren auf Präparaten, die mit der MANNschen Eosin-Methylblaumethode gefärbt wurden, die bei der Ratte eine der besten Methoden einer sicheren Differenzierung ist und gegenüber der Versilberung den Vorteil hat, die Kerne klar darzustellen und eine gute Beurteilung des Cytoplasmas zu gestatten.

In der normalen Insel überwiegen die B-Zellen. Sie bilden den Kern der Insel. Ihr Cytoplasma ist bei der MANNschen Färbung von graubläulichem Ton mit feiner basophiler Granulierung. Die Kerne sind groß, fast durchwegs von runder Form, chromatinarm und enthalten einen bis mehrere Nukleoli. Die A-Zellen umschließen die Insel schalenförmig und grenzen sie als Ganzes vom exokrinen Gewebe des übrigen Pankreas deutlich ab. Der umgebende Kreis von A-Zellen ist da und dort lückenhaft, so daß auch B-Zellen randständig sein können. Gelegentlich sind fließende Übergänge von exokrinem Gewebe zu den

A-Zellen zu finden. Sehr häufig stehen die Inseln in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Epithel von Ausführungsgängen. Bei der MANNschen Färbung zeigen die A-Zellen ein hellrotes Cytoplasma, das gröber granuliert erscheint. Die Kerne sind klein und rundlich, gelegentlich leicht oval. Sie weisen einen reichen Chromatingehalt auf. Im Innern

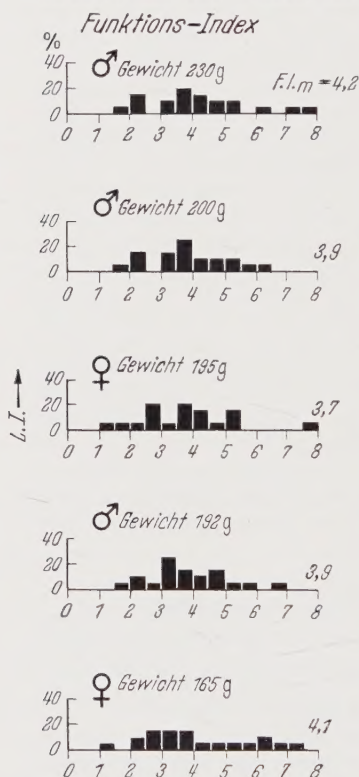


Abb. 1. Mittlerer Funktionsindex von 5 Bauchspeicheldrüsen normaler Ratten.

der Insel sind die A-Zellen eher selten. Eine weitere Kategorie von Zellelementen stellen die D-Zellen BLOOMS dar, die BARGMANN (1939) für degenerierende Elemente hält und FALLER (1949) mit den „clearcells“ BENSLEYS identifiziert. Sie lassen sich als erschöpfte B-Zellen deuten und sind selten. Ihr Cytoplasma färbt sich kaum. Sie fallen durch ihre Helligkeit auf.

Nach ALLEN (1920) würden die B-Zellen das insulinproduzierende Element darstellen, während die A-Zellen Ruhestadien wären. Im Gegensatz zu dieser Theorie steht die Ansicht von WOERNER und BENSLEY (1938), die den A-Zellen eine Funktion im Fettstoffwechsel zuschreiben. HEARD, LOZINSKI und STEWART (1948), ferner SUTHERLAND und DE DUVE (1948) haben aus dem Pankreasextrakt neben einer hyperglykämischen eine glykogenolytisch wirkende Fraktion (Glukagon) isoliert, die von ihnen als Produkt der A-Zellen betrachtet wird. In gleichem Sinn sprechen auch die Untersuchungen von GAEDE, FERNER und KASTRUP (1950). Nach CAMPENHOOT und CORNELIS (1951) werden die A-Zellen des Meerschweinchens durch Kobaltsalze spezifisch geschädigt.

Eine Übersicht über die Funktionsfähigkeit des Inselorgans erhält man durch die Errechnung des *Funktionsindex* nach HESS (1945), der das zahlenmäßige Verhalten der B-Zellen zu den A-Zellen

angibt. In 5 Pankreas normaler Ratten haben wir die Funktionsindizes ermittelt. Die Werte liegen zwischen 3,7–4,2 (Abb. 1). Die Diagramme zeigen klar, daß in diesem Bereich die meist gefundenen Werte vertreten sind, während nach oben und unten die Werte immer seltener werden. Der Index der normalen Insel besagt, daß durchschnittlich auf 4 B-Zellen eine A-Zelle kommt.

Vergleichen wir diese Zahlen mit Werten, wie sie beim Menschen gefunden wurden, so stellen wir fest, daß das Pankreas der Ratte bedeutend reicher an A-Zellen ist. HESS (1945) erhielt bei seinen Berechnungen am Menschen einen mittleren Funktionsindex von 10, FERNER (1938/42) gibt einen Index von 5, GOMORI (1941) von 3–11 und TERBRÜGGEN (1947) von 4 an.

IV. Befunde bei kurzdauernden Versuchen und deren Erörterung.

Die 3 Tiere der 1. Versuchsreihe mit einer einmaligen Injektion der relativ hohen Dosis von 60 mg zeigten während der Versuchsdauer von 14 Std niemals Glykosurie.

Bei der histologischen Untersuchung der Inseln finden wir fast alle B-Zellen in Degeneration. Ihr Cytoplasma zeigt vergrößerte Granulierung, ist krümelig und von grau-schmutziger Tönung. Im Zellleib finden wir Vakuolen mäßigen Grades. Die Großzahl der Kerne

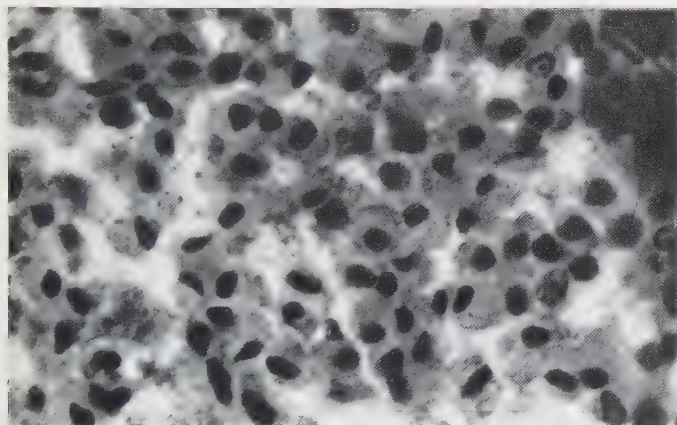


Abb. 2. Pankreas nach einmaliger Injektion von 60 mg Dialursäure. Tötung nach 14 Std. Fixation Bouin. Eosin-Methylblaufärbung. Apochromat Zeiß 60, Grünfilter. Vergrößerte Granulierung der B-Zellen mit pyknotischen Kernen. Vakuolen im Plasma. Beginnende Abrundung der B-Zellen.

weist Zeichen beginnender Pyknose auf. Eine deutliche Chromatinstruktur ist meist nicht mehr zu erkennen. Gelegentlich finden sich blasse, vergrößerte Kerne. Die Zellgrenzen sind unscharf. In fast allen Inseln finden sich B-Zellen, die sich aus dem Verband gelöst haben und ovale Formen annehmen. Im ganzen macht die Insel einen gelockerten Eindruck (Abb. 2). Trotz der Degeneration der B-Zellen konnten wir innerhalb 14 Std niemals Glykosurie nachweisen. Die A-Zellen zeigen keine pathologischen Befunde. Ihr Cytoplasma ist eosinophil mit feiner Granulierung. Die Kerne sind rund oder leicht oval und chromatinreich. Ihre Struktur zeigt keine Veränderung. Eine deutliche Vermehrung ist nicht zu erkennen.

Ähnliche Befunde erhob GROBÉTY (1947) bei seinen Untersuchungen an Ratten mit einmaliger Injektion von 20 mg Alloxan je 100 g Körpergewicht. FALLER (1949) wies eine 3phasige Wirkung des Alloxans nach: zu Beginn Stimulation, dann funktioneller Ausfall und schließlich terminale Nekrose der B-Zellen. Auch bei unseren mit Dialursäure behandelten Tieren finden wir zunächst eine Vergrößerung der Granula der B-Zellen. Wir deuten diesen Befund ebenfalls in dem Sinne, daß

die Einwirkung der Dialursäure zunächst eine vorübergehende Überfunktion der B-Zellen bedingt.

Die 4 Tiere der 2. Versuchsreihe, mit je einer Injektion von 20 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht an den ersten 2 Tagen, zeigten vom 3. Tag an eine zunehmende Glykosurie. Am 4. Tag wurden sie getötet (Abb. 3).

Die 3 Tiere der 3. Versuchsreihe, mit je einer Injektion von 20 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht an den ersten 3 Tagen, zeigten

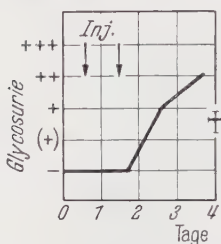


Abb. 3.

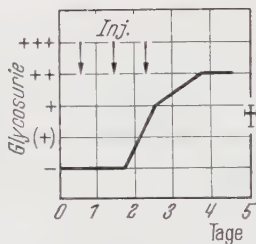


Abb. 4.

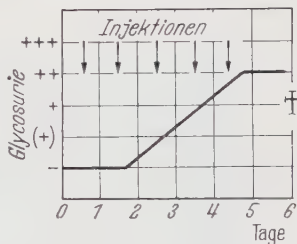


Abb. 5.

Abb. 3. Graphische Darstellung der Glykosurie. Beispiel aus der 2. Versuchsreihe.

Abb. 4. Graphische Darstellung der Glykosurie. Beispiel aus der 3. Versuchsreihe.

Abb. 5. Graphische Darstellung der Glykosurie. Beispiel aus der 4. Versuchsreihe.

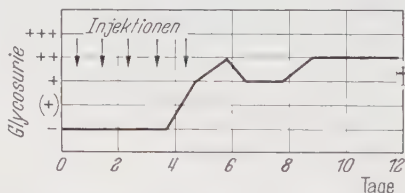


Abb. 6. Graphische Darstellung der Glykosurie. Beispiel aus der 4. Versuchsreihe, mit relativ spätem Auftreten der Glykosurie.

ebenfalls vom 3. Tag an eine deutliche Glykosurie, die bis zur Tötung am 5. Tag anhielt (Abb. 4).

Unter den 5 Tieren der 4. Versuchsreihe, mit je einer Injektion von 20 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, trat 2mal eine Glykosurie am 2. Tag auf und hielt bis zum 6. Tag an (Abb. 5).

Bei 2 weiteren Tieren setzte die Glykosurie am 3. Tag ein, um gleichfalls bis zur Tötung am 6. Tag anzudauern. Beim 5. Tier der gleichen Versuchsreihe setzte die Glykosurie erst am 5. Tag ein, um konstant anzuhalten bis zur Tötung am 12. Tag (Abb. 6).

Die histologischen Befunde der Versuchsreihen 2, 3 und 4 besprechen wir gemeinsam, da die Veränderungen an den Inseln sich gleichen, höchstens bei den Tieren mit 5 Injektionen etwas stärker ausgeprägt sind. Bei fast allen Tieren können wir die Feststellung machen, daß die

einzelnen Inseln verschieden starke Grade der Schädigung aufweisen. Im allgemeinen gilt, daß die großen Inseln stärker betroffen sind als die kleinen. Entsprechende Befunde sind beim Alloxandibabetes bekannt. Da nie gleichzeitig alle Inseln in Funktion sind, lassen sich die graduellen Unterschiede der Läsionen leicht erklären. Vor allem stark betroffen sind Inseln, die eine besonders reiche Gefäßversorgung aufweisen.

Das Plasma der B-Zellen ist eigenartig schummerig und von grauer Tönung. In manchen Zellen finden wir Vakuolen neben deutlicher

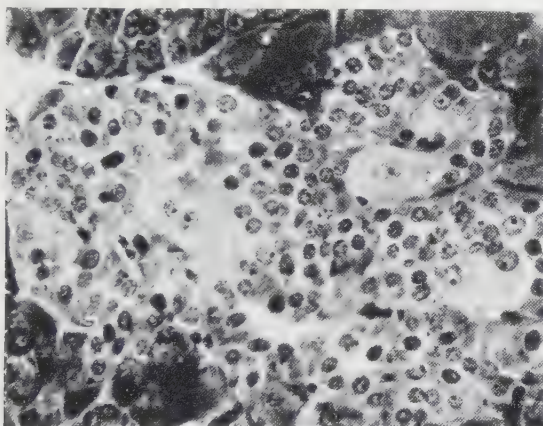


Abb. 7. Pankreas nach Injektion von 40 mg Dialursäure. Tötung nach 6 Tagen. Fixation Bouin, Eosin-Methylblaufärbung. Apochromat Zeiß 40, Grünfilter. B-Zellen mit Volumvermehrung. An der Peripherie A-Zellwucherungen.

Retraktion des Plasmas. In anderen wieder ist das Plasma ausgesprochen grob granuliert. In stark betroffenen Inseln sehen die B-Zellen ausgestanzt, wie losgelöst aus dem Zellverband, aus. Nicht selten stoßen wir auf B-Zellen, deren Volumen weit über das übliche Maß vergrößert ist (Abb. 7). Gerade in solchen Fällen stellen wir eine sehr gute Vaskularisation der Insel fest. Wie der Zelleib, so ist auch der hypochrome Kern vergrößert. Je nach dem Grad der degenerativen Veränderungen sind die Kerne verschieden stark betroffen. In gewissen Inseln ist kaum mehr eine B-Zelle mit völlig intaktem Kern. Solche Kerne sind meist stark hyperchrom und verklumpt (Abb. 8 und 9).

Die Trümmer der B-Zellen werden durch die vorwuchernden A-Zellen verdrängt. Diese zeigen keinerlei Degeneration. Auffallend ist lediglich ihre starke Vermehrung. Während im normalen Pankreas meist nur ein einreihiger, oft nicht einmal vollständig geschlossener Saum die Insel umgibt, so sehen wir im Rattenpankreas nach Einwirkung von Dialursäure die Insel förmlich eingemauert von einem massiven Wall von A-Zellen, der oft bis zu 4 und 5 Schichten dick ist. Gelegentlich

schieben sich die A-Zellwucherungen entlang den Kapillaren bis gegen das Zentrum der Insel vor. Wenn wir die Kerne betrachten, so sind sie gut geformt und von gewohnter Chromatinstruktur. Das Plasma zeigt

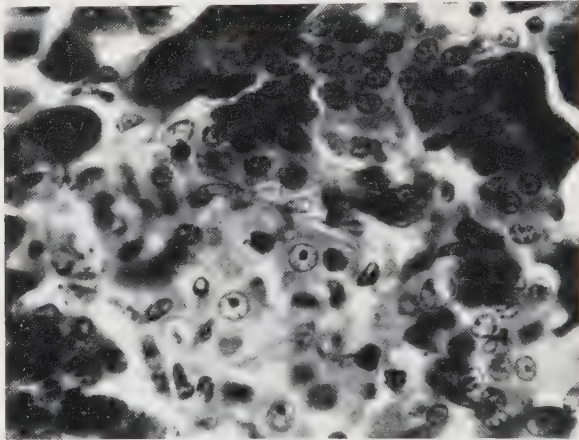


Abb. 8. Pankreas nach Injektion von 40 mg Dialursäure. Tötung nach 6 Tagen. Fixation Bouin. Eosin-Methylblaufärbung. Apochromat Zeiß 60, Grünfilter. Pyknotische Kerne der B-Zellen, Vergrößerung des Plasmas. Rechts ein B-Kern mit Volumzunahme. Starke Vermehrung der A-Zellen. Oben rechts acino-insuläre Umwandlung des exokrinen Anteiles.

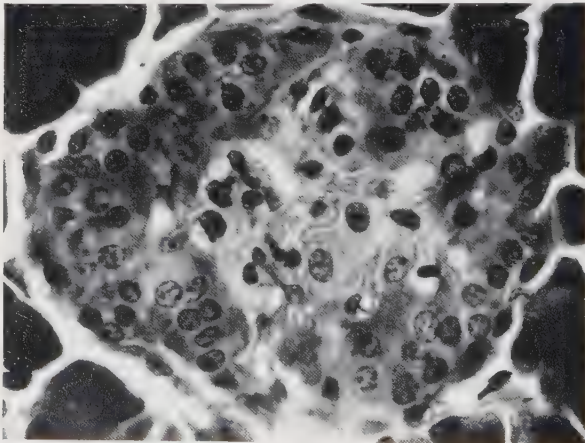


Abb. 9. Pankreas nach Injektion von 27 mg Alloxan. Tötung nach 5 Tagen. Fixation Bouin. Eosin-Methylblaufärbung. Apochromat Zeiß 60, Grünfilter. Ähnliche Veränderungen wie beim Dialursäurediabetes.

feine, eosinophile Granulation. Einen Zerfall der A-Zellen konnten wir bei unseren Untersuchungen mit Dialursäure niemals finden. Mitosen von A-Zellen wurden in Übereinstimmung mit den Befunden bei Alloxan-diabetes nie beobachtet. Offenbar handelt es sich um amitotische Zellvermehrung.

LAGUESSE (1894), der von einem „Balancement“ spricht, nimmt an, daß sowohl Inseln aus dem exokrinen Gewebe gebildet würden, wie auch endokrines System in exokrine Acini übergehen könne. Den ersten Teil dieser Theorie, die acino-insuläre Umwandlung, stützt die Cytologie des Dialursäurediabetes ausgiebig. Der dem Zentrum zugekehrte Anteil der A-Plasmodien zeigt die normale Granulierung der A-Zellen, während die peripheren Partien eine Granulierung aufweisen, die derjenigen des exokrinen Anteils ähnlich ist. Die Übergänge sind fließend. Diese Befunde sprechen eindeutig für eine acino-insuläre Umwandlung. Auf diesem Wege wird wohl die Hauptmasse der A-Syncytien geliefert. Die amitotische Zellteilung dürfte eine untergeordnete Rolle spielen. Für die Entstehung aus dem exokrinen Anteil sprechen auch die kernvolumetrischen Untersuchungen von ARNOLD (1951) bei Ratten mit Alloxandibetes. Das Kernvolumen der A-Zellen ist gegenüber demjenigen des Normaltieres nicht verändert: „Würden sehr lebhaft amitotische Teilungsvorgänge die Ursache der Vermehrung der A-Zellen aus sich selbst heraus sein, so müßten wir bei der Alloxankurve eine Linksverschiebung zu den kleinen Kernformen erwarten.“

Es ist erstaunlich, in wie kurzer Zeit bei der Ratte nach Einwirkung von Dialursäure oder auch von Alloxan die A-Zellwucherung einsetzt. Beide Stoffe müssen direkt oder indirekt eine stimulierende Wirkung haben.

ALLEN (1920) sieht in den A-Zellen ruhende Elemente. Es ist nicht einzusehen, warum im Moment der Schädigung der B-Zellen die A-Zellen nicht zu aktiven B-Zellen werden. FERNER (1938/42) betrachtet die A-Zellen als unreife, jedoch „inselpotente“ Elemente. Auch hier kann man sich fragen, warum sie nicht ausreifen, finden wir doch an ihnen keine pathologischen Veränderungen. Die Inseln bestehen manchmal fast ausschließlich aus A-Zellen und der Moment wäre gegeben, daß sie sich in B-Elemente umwandeln, da nur noch ein degenerierender Rest von B-Zellen vorhanden ist. Man müßte als Hilfhypothese die Möglichkeit einer Schädigung oder einer gleichzeitigen Ausreifungsstörung der A-Zellen postulieren, die wir mit unseren jetzigen Methoden nicht erfassen. Über die Genese der B-Zellen vertritt UKAI (1926) die Auffassung, daß sie aus dem Gangepithel stammen und daß sich die A-Zellen aus den B-Zellen ausdifferenzieren. Dagegen steht eindeutig fest, daß Dialursäure oder auch Alloxan selektiv die B-Zellen zerstört, wobei nie Übergänge zu A-Zellen beobachtet werden. Wenn BÜRGER (1937) die Massen von A-Zellen als „hormonale Krüppel“ bezeichnet, so wirkt dies nicht sehr überzeugend. Die Ansicht BENSLEYS und WOERNERS (1938), die diesen Zellen eine Funktion im Fettstoffwechsel zuschreiben, ist nicht ganz aus dem Auge zu lassen. Das wäre in Übereinstimmung mit der Feststellung, daß der Fettstoffwechsel bei den Versuchstieren nicht gestört ist. Eine sichere Klärung wird wohl erst möglich, wenn es gelingt, die A-Zellen selektiv auf experimentellem Wege auszuschalten. Neuerdings berichten VAN CAMPENHOUT und CORNELIS (1951) von Versuchen mit Kobaltsalzen, wodurch bei Meerschweinchen die A-Zellen spezifisch geschädigt werden. Im Anschluß an die Arbeiten von HEARD, LOZINSKI und STEWART (1948) sowie SUTHERLAND und DE DUVE (1948) u. a. schreiben sie den A-Zellen einen hyperglykämisierenden und glykogenolytischen Faktor (Glukagon) zu.

In Abb. 1 haben wir die mittleren Funktionsindizes von 5 Bauchspeicheldrüsen normaler Ratten aufgezeichnet. Wir erwähnten bereits, daß für einen geregelten Zuckerhaushalt ein bestimmtes Verhältnis von B- zu A-Zellen notwendig ist. Die Bestimmung des mittleren Funktionsindex der Inseln der mit Dialursäure behandelten Tiere, die eine Gesamtdosis von 60—100 mg je 100 g Körpergewicht erhalten hatten und am

5. bzw. 6. Tag getötet wurden, ergab wesentliche Veränderungen gegenüber dem Normalfall. Ein Blick auf das Diagramm zeigt, daß die gefundenen mittleren Funktionsindizes ganz nach links verschoben sind und in den Bereich von 0,28—0,52 zu liegen kommen, d. h., daß auf etwa 0,3 B-Zellen eine A-Zelle kommt (Abb. 10).

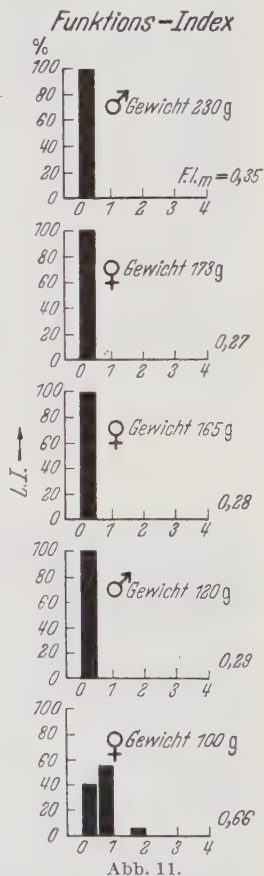
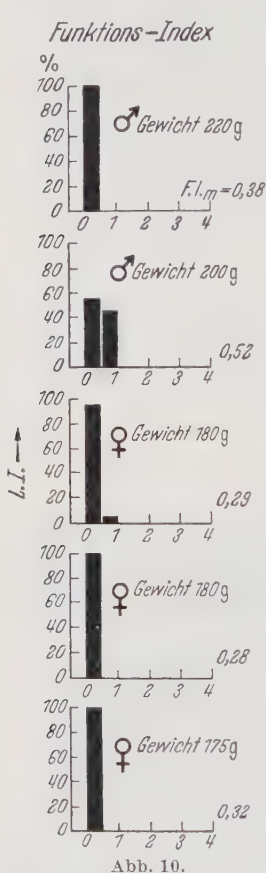


Abb. 10. Mittlerer Funktionsindex von 5 Bauchspeicheldrüsen diabetischer Ratten, die eine Gesamtdosis von 60—100 mg Dialursäure je 100 g Körpergewicht erhalten hatten.

Abb. 11. Mittlerer Funktionsindex von 5 Bauchspeicheldrüsen diabetischer Ratten, die eine Gesamtdosis von 27 mg Alloxan je 100 g Körpergewicht erhalten hatten.

Da die Dialursäure ein Reduktionsprodukt des Alloxans ist und klinisches Bild, wie auch histologisches, sich auffallend gleichen, war es aufschlußreich, auch bei den mit Alloxan behandelten Tieren die quantitativen Verhältnisse zu untersuchen. Die Resultate stammen von Ratten, die eine Gesamtdosis von 27 mg je 100 g Körpergewicht erhalten haben und 2 Tage darauf getötet wurden. Sie zeigen dieselbe

starke Linksverschiebung im Diagramm. Die Werte der mittleren Funktionsindizes mit 0,27—0,66 stimmen mit den Werten der mit Dialursäure behandelten Tiere vollkommen überein (Abb. 11). An Hand der Funktionsindizes sind wir somit nicht in der Lage, den Dialursäurediabetes vom Alloxandibabetes zu unterscheiden.

V. Befunde bei langdauernden Versuchen und deren Erörterung.

Die 5. Versuchsreihe umfaßt 4 Tiere, die über Wochen und Monate im Versuch standen.

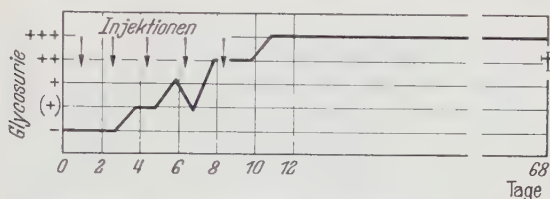


Abb. 12. Graphische Darstellung der Glykosurie von Versuchstier Nr. 18.



Abb. 13. Graphische Darstellung der Glykosurie von Versuchstier Nr. 19.

Tier Nr. 18 erhielt 5 Injektionen, eine jeden 2. Tag; Glykosurie trat am 4. Tag auf. Sie war andauernd stark bis zur Tötung am 68. Tag (Abb. 12).

Tier Nr. 19 erhielt ebenfalls in den ersten 10 Tagen 5 Injektionen. Die anfängliche Glykosurie, die am 4. Tag einsetzte, verschwand am 8. und 9. Tag wieder. Nach der 5. Injektion am 9. Versuchstag trat erneut Glykosurie auf. Da bis zum 25. Versuchstag positiver und negativer Ausfall wechselten, erhielt das Tier am 13., 17., 22. und 25. Versuchstag noch je eine Injektion. Vom 26. Tag an setzte eine dauernd starke Glykosurie ein, die bis zur Tötung am 68. Tag konstant anhielt (Abb. 13).

Tier Nr. 20 verhielt sich ungefähr gleich wie Tier Nr. 19. In den ersten 7 Tagen wurden 4 Spritzen verabreicht, mit dem Erfolg, daß die am 2. Versuchstag einsetzende Glykosurie bis zum 17. Versuchstag dauernd anhielt, um dann plötzlich aufzuhören. Darauf erhielt das Tier bis zum 36. Versuchstag noch 10 Injektionen im Intervall von 1 bis 2 Tagen, ohne eigentlichen Erfolg. Ab 38. Tag setzte plötzlich starke

Glykosurie ein, die bis zum 54. Tag dauernd anhielt. Das Tier wurde am 54. Versuchstag in komatösem Zustand getötet.

Tier Nr. 17 erhielt in den ersten 5 Tagen je eine Injektion. Ab 4. Tag trat Glykosurie auf, um während den folgenden 3 Wochen konstant stark anzuhalten. Am 17. Versuchstag gebar das Tier 10 gesunde Junge. Die Geburt hatte keinen Einfluß auf die bestehende Glykosurie. Nach der 4. Woche mußte erneut gespritzt werden, da die Glykosurie ausblieb. Nach 3 Injektionen trat erneut eine kurzdauernde Glykosurie auf, die jedoch nach wenigen Tagen wieder sistierte. Ende der 6. Woche eine neue Injektion, die für 5 Tage Glykosurie bewirkte. Nach erneutem Ausfall eine weitere Injektion mit prompt folgender Glykosurie. So erhielt das Tier immer erneut Injektionen, was wieder für einige Tage Glykosurie auslöste. Am 86. Versuchstag wurde die 18. Injektion verabreicht, die eine starke, bis zum 107. Tag dauernde Glykosurie bewirkte. Vom 107. Tag an erhielt das Tier noch 18 Spritzen im Intervall von 2—3 Tagen. Es trat nur mehr eine vorübergehende Glykosurie am 113. und 114. Tag auf. Bis zur Tötung am 152. Tag blieb das Tier dauernd negativ.

Wenn wir die Bauchspeicheldrüsen der Tiere durchmustern, die längere Zeit im Versuch standen (54—152 Tage), so finden wir wenige Inseln. Die Befunde sind ähnlich wie bei den kurzdauernden Versuchen. Das auffälligste Merkmal ist wiederum die starke Vermehrung der A-Zellen, die in breitem Wall, gelegentlich in Schichten von 3—5 Kernreihen, die Reste der degenerierenden B-Zellen umgeben. Auch in diesen Fällen machen die A-Zellen einen absolut normalen Eindruck und zeigen nicht die geringsten pathologischen Befunde. Ihre Entstehung läßt sich auch hier deutlich aus dem exokrinen Pankreasgewebe nachweisen. Die B-Zellen zeigen die bekannten degenerativen Veränderungen. Auffallend sind die starken Grade von Cytoplasmavakuolisierungen. Gelegentlich haben B-Zellen das Aussehen von Fettzellen mit an die Wand gedrücktem, pyknotischem Kern. Etwas häufiger lassen sich D-Zellen nachweisen. Wie sich bei den kurzdauernden Versuchen intakte B-Zellen finden ließen, so auch hier, allerdings in vermehrtem Maße. Dies gilt vor allem von der Ratte Nr. 17, die gegen Schluß des Versuches dauernd negativ blieb. Andererseits sind auch bei jenen Tieren, die bis zur Tötung dauernd positiv waren, immer vereinzelte intakte B-Zellen zu finden. Neben den pyknotischen und normalen B-Kernen treffen wir solche, die wie aufgedunsen erscheinen und gelegentlich wahre Riesenkerne darstellen. Mit der Kernvergrößerung geht im allgemeinen auch eine entsprechende Zellvergrößerung einher. Die Kerne färben sich schwach und weisen zahlreiche Nukleolen auf.

Bei den kurzdauernden Versuchen sind außerhalb des reaktiven A-Zellmantels nur selten B-Zellen anzutreffen, in der Regel liegen sie

wie eingemauert im Zentrum der Insel. Auch bei den langdauernden Versuchen bildet die Hauptmasse der B-Zellen das Zentrum der Insel, doch lassen sich randständige B-Elemente an der Peripherie der Insel häufiger finden. Sie sind in der Regel intakt. Gelegentlich werden die A-Syncytien durch solche B-Zellen gegen die Insel vorgetrieben. Das Plasma dieser B-Zellen zeigt fließende Übergänge zum exokrinen Pankreasgewebe. Der gegen die Insel gerichtete B-Zellanteil zeigt bereits feinkörniges basophiles Plasma, während der dem exokrinen Gewebe zugewandte Teil noch ein Plasma mit der relativ groben, eosinophilen

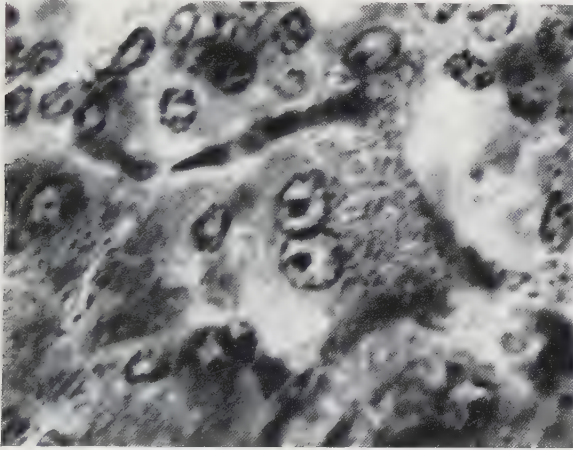


Abb. 14. Pankreas nach mehrmaliger Injektion von 20 mg Dialursäure. Tötung nach 68 Tagen. Fixation Bouin. Eosin-Methylblaufärbung. Apochromat Zeiß 90 HI. Grünfilter. Bildung von B-Zellen aus dem exokrinen Pankreasgewebe.

Granulierung aufweist. Der Kern ist rund oder leicht oval, gewöhnlich hell, mit einem bis mehreren Nukleoli und lockerer Chromatinstruktur (Abb. 14). Hingegen sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß wir in Übereinstimmung mit den kurzdauernden Versuchen keine Übergänge von A- zu B-Zellen finden konnten.

Aussprossungen aus Ausführungsgängen scheinen nicht häufiger als im normalen Pankreas oder bei den kurzdauernden Versuchen. Mitosen von B-Zellen sind, sowohl bei Normaltieren, wie auch bei den Alloxanversuchen selten. Sie zeigen Chromosomenverklumpung oder Absprengung von Chromosomenmaterial. Normale Mitosen konnten nie gefunden werden. A-Zellen zeigen nie Mitosen.

Im exokrinen Anteil finden sich da und dort Stellen, die schon bei schwacher Vergrößerung den Eindruck kleiner Inseln machen. Mustern wir die Partien unter starker Vergrößerung durch, so finden wir Ansammlungen von 3—20 Zellen, die teils eosinophiles Plasma mit gut gefärbten Kernen zeigen, teils basophil sind, mit größeren, meist runden, weniger gut gefärbten Kernen. Solche kleine Inseln sind bei langdauernden Versuchen häufig. Es handelt sich wohl um Neubildungen

aus dem exokrinen Anteil des Pankreasgewebes. Auch hier lassen sich eindeutig fließende Übergänge von charakteristisch exokrinem Gewebe bis zu typischen A- und B-Zellen feststellen. Im normalen Pankreas sind solche kleine Inseln gegenüber dem exokrinen Anteil deutlicher abgegrenzt und es lassen sich die beschriebenen fließenden Übergänge nicht feststellen. Daß es sich nicht um Anschnitte größerer Inseln oder um Zellgruppen, die aus dem Gangsystem hervorsprossen, handelt, läßt sich mit Hilfe von Serienschnitten ausschließen.

Ferner fallen im exokrinen Teil des Pankreasgewebes Stellen auf, die kleinere Gruppen von Acini umfassen. Die Proenzymgranula fehlen im Zentrum ganz, in der Peripherie sind sie von grau-schmutziger Tönung. Die Kerne der Randzone sind blaß und teils leicht vergrößert. Meist weisen sie deutliche Nukleoli auf. Die Kerne des zentralen Anteils zeigen deutliche Zeichen pyknotischer Veränderungen. Manche Kerne sind nur noch schattenförmig. Oft sind es die Nukleolarreste, die auf einen zerfallenen Kern hinweisen. Das ganze Bild hinterläßt den Eindruck einer regressiven Veränderung. Solche Befunde konnten regelmäßig bei den langdauernden Versuchen festgestellt werden (Abb. 15 und 16).

Diese Degenerationen und Nekrosen halten wir für Erschöpfungszustände. Wir möchten sie in Zusammenhang bringen mit dem Versuch des exokrinen Gewebes zu ausgiebiger Neubildung von Inseln, der in den meisten Fällen nicht gelingt und schließlich in Nekrose endet. Ein direkter Effekt der Dialursäure auf das exokrine Gewebe scheint wenig wahrscheinlich. Wir müßten bei den kurzdauernden Versuchen zumindest in angedeuteter Form etwas Ähnliches finden, was nicht der Fall ist.

Wenn wir bei unseren länger dauernden Dialursäureversuchen relativ wenig Inseln gefunden haben, so stimmt das mit den von DUNN und McLEITCH (1943), HUGHES, WARE und YOUNG (1944) von C. C. BAILEY, O. T. BAILEY und LEECH (1945) erhaltenen Ergebnissen bei Alloxanversuchen überein. Daß die Inseln bei kurz- oder langdauernden Versuchen histologisch ungefähr das gleiche Bild zeigen, wurde von CREUTZFELDT (1949) bei seinen Alloxanversuchen an Hunden betont. Allerdings glauben wir, bei langdauernden Versuchen mehr ungeschädigte B-Zellen anzutreffen als bei kurzdauernden. Eine Neubildung von B-Zellen aus dem exokrinen Pankreasgewebe haben wir beschrieben. Andererseits könnten B-Zellen durch Mitose gebildet werden. Im Rattenpankreas sind solche von BENSLEY und WOERNER (1938), GROBÉTY (1947) und FALLER (1949) u. a. nachgewiesen worden. Allerdings sind sie selten. Die Mitosen zeigen Verklumpung oder Abspaltung von Chromosomen. Dies spricht für eine mögliche direkte Einwirkung von Dialursäure auf den Kern der B-Zellen. Die abnorm großen B-Kerne, die wir bei langdauernden Versuchen immer vorfinden, lassen sich als

Ergebnis von Chromosomensyndese und Störungswachstum deuten. Wir fanden beispielsweise einen Riesen-B-Kern mit einem Volumen von $1392 \mu^2$.

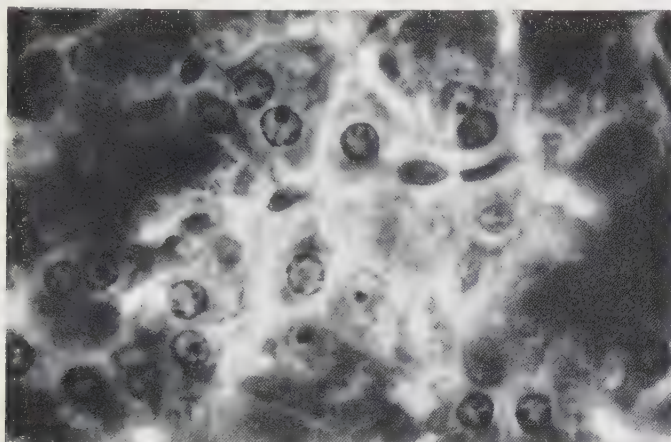


Abb. 15. Pankreas nach mehrmaliger Injektion von 20 mg Dialursäure. Tötung nach 68 Tagen. Fixation Bouin. Eosin-Methylblaufärbung. Apochromat Zeiß 90 HI. Grünfilter. Beginnende regressive Veränderungen im exokrinen Pankreasgewebe.

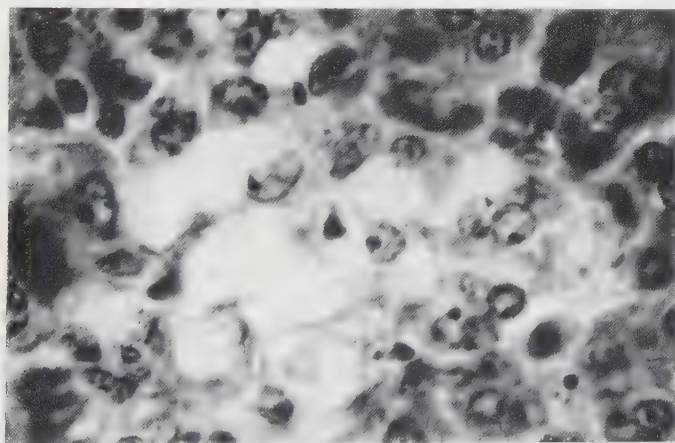


Abb. 16. Pankreas nach mehrmaliger Injektion von 20 mg Dialursäure. Tötung nach 68 Tagen. Fixation Bouin. Eosin-Methylblaufärbung. Apochromat Zeiß 90 HI. Grünfilter. Ausgeprägte regressive Veränderungen im exokrinen Pankreasgewebe.

Es ist bekannt, daß ein bereits wochen- oder monatelang bestehender „Dauerdiabetes“ plötzlich aufhören kann. BERTHOUD (1946) wirft in diesem Zusammenhang die Frage der Regeneration und Neubildung auf. Unsere Beobachtungen der Bildung vollwertiger B-Zellen aus dem exokrinen Anteil stehen im Gegensatz zu den Befunden CREUTZFELDTs

(1949) bei seinen Alloxanversuchen an Hunden, der in keinem Fall „das Bild einer Umwandlung von Acinuszellen in A- oder B-Zellen“ beobachtete. Die Neubildung kleiner Inseln aus dem exokrinen Anteil wäre in Übereinstimmung mit den Befunden BERTHOUDS (1946) an mit Alloxan behandelten Ratten. Regeneration oder Neubildung aus dem Ausführungssystem wird von den meisten Autoren angenommen. Der mitotischen Teilung ist wohl keine große Bedeutung beizumessen, da alle vorgefundenen Mitosen Störungen aufwiesen. Eine Neubildung von B-Zellen aus den A-Zellen konnten wir in unseren Versuchen nie finden. Nach den Untersuchungen von TERBRÜGGEN (1947-48) sind die A-Zellen nicht als obligate Vorläufer der B-Zellen aufzufassen.

Zusammenfassung.

1. Dialursäure wirkt bei Ratten diabetogen. Die minimale wirksame Dosis beträgt bei Ratten 40 mg je 100 g Körpergewicht und muß mindestens auf 2 Injektionen verteilt werden.

2. Die histologischen Veränderungen der Inselapparate sind ähnlich wie beim Alloxandiabetes. Histologisch ist die Unterscheidung von Dialursäurediabetes und Alloxandiabetes sehr schwierig.

3. Der mittlere Funktionsindex stimmt überein mit dem des Alloxandiabetes. Das Diagramm zeigt eine charakteristische Linksverschiebung.

4. Die Neubildung vollwertiger B-Zellen aus exokrinem Pankreasgewebe wird beschrieben.

5. Bei langdauernden Versuchen zeigt das exokrine Pankreasgewebe Erschöpfungsercheinungen, die als Ergebnis mißlungener Regenerationsversuche zu betrachten sind.

Literatur.

- ARCHIBALD, R. M.: *J. of Biol. Chem.* **158**, 347 (1945). — ARNOLD, A.: *Acta anat. (Basel)* **12**, 396 (1951). — BAILEY, C. C., O. T. BAILEY and R. S. LEECH: *Bull. New England Med. Centr.* **7**, 59 (1945). — BARGMANN, W.: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. 6, Teil 2. Berlin 1939; *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **63**, 502 (1946). — BENSLEY, R. R.: *Amer. J. Anat.* **12**, 297 (1911). — BENSLEY, S. H., and C. A. WOERNER: *Anat. Rec.* **72**, 413 (1938). — BERTHOUD, E.: Thèse Nr 1870, Genève 1946. — BRÜCKMANN, G., and E. WERTHEIMER: *Nature (Lond.)* **155**, 267 (1945). — *J. of Biol. Chem.* **168**, 241 (1947). — CAMPENHOUT, E. VAN, et G. CORNELIS: *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.* **6**, 382 (1951). — *C. r. Soc. Biol. Paris* **145**, 933 (1951). — CREUTZFELDT, W.: *Z. Zellforsch.* **34**, 280 (1949); **35**, 47 (1951). — DUNN, J. S., J. KIRKPATRICK, N. G. B. McLETCHE and S. V. TELFER: *J. of Path.* **55**, 245 (1943). — DUNN, J. S., and N. G. McLETCHE: *Lancet* **245**, 384 (1943). — DUNN, J. S., H. L. SHEEHAN and N. G. B. McLETCHE: *Lancet* **244**, 484 (1943). — FALLER, A.: *Imprensa médica, Rio de Janeiro* **1949**, 32. — FERNER, H.: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **44**, 451 (1938). — *Virchows Arch.* **309**, 87 (1942). — GAEDE, K., H. FERNER u. H. KASTRUP: *Klin. Wschr.* **1950**, 388. — GOLDNER, M. G., and G. GOMORI: *Endocrinology* **35**, 241 (1944). — GOMORI, G.:

Amer. J. Path. **17**, 395 (1941). — GRANDE-COVIAN, F., and J. C. DE OYA: Rec. Clin. Esp. **17**, 320 (1945). — GROBÉTY, J.: Acta anat. (Basel) **3**, 194 (1947). — HEARD, R. D. H., E. LOZINSKI and L. and R. D. STEWART: J. of Biol. Chem. **172**, 857 (1948). — HESS, W.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **9**, 46 (1945). — HUGHES, H.: J. of Anat. **81**, 83 (1947). — HUGHES, H., L. L. WARE and F. G. YOUNG: Lancet **246**, 148 (1944). — KOREF, O. L., J. R. VARGOS and A. T. TELCHI: An. Soc. Biol. Bogota **2**, 92 (1946). — LAGUESSE, E.: J. Anat. a. Physiol. **30**, 591 (1894). — LANE, M. A.: Amer. J. Anat. **7**, 409 (1907). — LASZT, L.: Experientia (Basel) **1**, 234 (1945). — LAZAROW, A., and S. LEVEY: Biol. Bull. **91**, 216 (1946). — ROSSI FANELLI e SILIPRANDI: Il Farmaco **1**, 192 (1946). — SAVIANO, M., e P. DE FRANCISCIS: Bull. Soc. Biol. sper. **22**, 1 (1946); **23**, 1 (1947). — SCHULZE, W.: Arch. mikrosk. Anat. **56**, 491 (1900). — SUTHERLAND, E. W., and C. DE DUVE: J. of Biol. Chem. **175**, 663 (1948). — TERBRÜGGEN, A.: Klin. Wschr. **1947**, Nr 24/25, 434. — Virchows Arch. **315**, 407 (1948). — UKAI, S.: Mitt. Path. (Sendai) **3**, 1 (1926).

Dr. ALFONS SEEHOLZER, Fribourg (Schweiz),
Anatomisches Institut der Universität.

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg

Zum Schlusse spreche ich meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. med. A. Faller

Direktor des anatomischen Institutes der Universität Fribourg für die Überlassung des Themas und des Untersuchungsgutes, für seine wertvollen Ratschläge und das stets erwiesene Interesse an dieser Arbeit, meinen aufrichtigen Dank aus.

Herrn Gross, Präparator am anatomischen Institut danke ich für die Wartung der Versuchstiere.

Curriculum vitae

Am 2. März, 1925 in Luzern geboren, heimatberechtigt in Küssnacht (Schwyz), besuchte ich in meinem Heimatort die Primarschule. Die drei ersten Jahre Gymnasium absolvierte ich an der Klosterschule Engelberg und schloss meine Mittelschulbildung nach weiteren vier Jahren am Kollegium Schwyz mit der eidgenössischen Matura Typ A im Sommer 1945 ab. Die fünf vorklinischen Semester belegte ich an der Universität Fribourg. Im Sommer 1946 bestand ich das erste und im Frühjahr 1948 das zweite medizinische Propädeuticum. Die sieben klinischen Semester belegte ich mit Ausnahme des dritten, das ich in Innsbruck verbrachte, in Zürich. Das Staatsexamen bestand ich im Sommer 1951 in Zürich mit Abschluss am 5. Dezember 1951

Zum Schlusse spreche ich meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. med. A. Faller

Direktor des anatomischen Institutes der Universität Fribourg für die Überlassung des Themas und des Untersuchungsgebietes für seine wertvollen Ratschläge und das stets erwiesene Interesse an dieser Arbeit, meinen aufrichtigen Dank aus.

Herrn Gross, Präparator am anatomischen Institut danke ich für die Wartung der Versuchsanstalt.

Curriculum vitae

Am 2. März 1925 in Luzern geboren, heimatberechtigt in Küssnacht (Schwyz), besuchte ich in meinem Heimatort die Primarschule. Die drei ersten Jahre Gymnasium absolvierte ich an der Klosterschule Engelberg und schloss meine Mittelschulbildung nach weiteren vier Jahren am Kollegium Schwyz mit der eidgenössischen Matura Typ A im Sommer 1942 ab. Die fünf vorklinischen Semester belegte ich an der Universität Fribourg. Im Sommer 1946 bestand ich das erste und im Frühjahr 1948 das zweite medizinische Probatorium. Die sieben klinischen Semester belegte ich mit Ausnahme des dritten, das ich in Innsbruck verbrachte, in Zürich. Das Staatsexamen bestand ich im Sommer 1951 in Zürich mit Abschluss am 2. Dezember 1951.

